

**ARYLALKANANILIDE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF**

Patent Number: WO9315043  
Publication date: 1993-08-05  
Inventor(s): OE TAKANORI (JP); SANO MITSU HARU (JP); IKEZAWA RYUHEI (JP); IZUMI NORIYOSHI (JP)  
Applicant(s): YOSHITOMI PHARMACEUTICAL (JP)  
Requested Patent: ☐ WO9315043  
Application Number: WO1993JP00035 19930113  
Priority Number (s): JP19920034270 19920124  
IPC Classification: A61K31/165; A61K31/275; A61K31/47; C07C233/11; C07C233/13; C07C233/80; C07C235/38; C07C321/28; C07D213/79; C07D215/12; C07D215/20; C07D215/36  
EC Classification: C07C233/11, C07C233/15, C07C233/29, C07C233/80, C07C235/38, C07C235/78, C07C323/62  
Equivalents:

**Abstract**

An arylalkananilide compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X represents S, O, NR<sup>n</sup>, CO, CH<sub>2</sub> or a chemical bond; R<1> represents C5-C18 alkyl, optionally substituted phenyl, pyridyl, etc.; R<2> and R<3> represent each hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, etc.; R<4> and R<5> represent each hydrogen, alkyl, cycloalkyl, etc.; R<6>, R<7> and R<8> represent each hydrogen, halogen, alkyl, etc.; and n represents 0, 1 or 2. The compound has an ACAT inhibitory effect and is useful for reducing lipid content and treating arteriosclerosis.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

**BD**



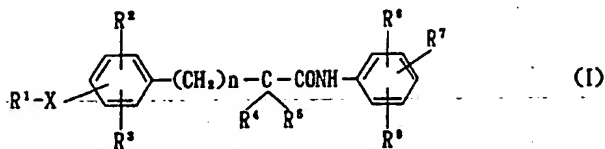


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 233/11, 233/13, 233/80 C07C 235/38, 321/28 C07D 213/79, 215/12, 215/20 C07D 215/36, A61K 31/165 A61K 31/275, 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/15043  (43) 国際公開日 1993年8月5日 (05.08.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00035 (22) 国際出願日 1993年1月13日 (13. 01. 93)  (30) 優先権データ 特願平 4/34270 1992年1月24日 (24. 01. 92) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大江孝範 (OE, Takanori) [JP/JP] 佐野光春 (SANO, Mitsuharu) [JP/JP] 池沢竜平 (IKEZAWA, Ryuhei) [JP/JP] 泉 律好 (IZUMI, Noriyoshi) [JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 中央研究所内 Fukuoka, (JP) 楠原秀伸 (KUSUHARA, Hidenobu) [JP/JP] 〒358 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 東京研究所内 Saitama, (JP) (74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。

(54) Title: ARYLALKANANILIDE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 発明の名称 アリールアルカン酸アニリド化合物およびその医薬用途



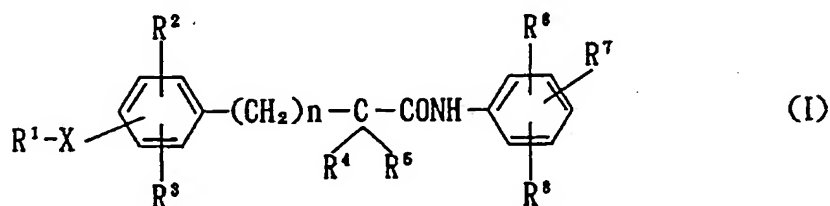
## (57) Abstract

An arylalkanilide compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X represents S, O, NR<sup>n</sup>, CO, CH<sub>2</sub> or a chemical bond; R<sup>1</sup> represents C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> alkyl, optionally substituted phenyl, pyridyl, etc.; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represent each hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, etc.; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> represent each hydrogen, alkyl, cycloalkyl, etc.; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> represent each hydrogen, halogen, alkyl, etc.; and n represents 0, 1 or 2. The compound has an ACAT inhibitory effect and is useful for reducing lipid content and treating arteriosclerosis.



## (57) 要約

## 一般式



(式中、XはS, O, NR<sup>11</sup>, CO, CH<sub>2</sub> または化学結合を、R<sup>1</sup> は炭素数5～18のアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、ピリジルなどを、R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシなどを、R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> は水素、アルキル、シクロアルキルなどを、R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> は水素、ハロゲン、アルキルなどを、nは0, 1, 2を示す。)

で表されるアリールアルカン酸アニリド化合物またはその製薬上許容される塩。

本発明化合物はACAT阻害作用を有し、脂質低下薬、抗動脈硬化症薬として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェッコスロヴァキア  
CZ チェッコ共和国  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
FI フィンランド  
ES スペイン

FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
KZ カザフスタン  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML モリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア

MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SK スロヴァキア共和国  
SN セネガル  
SU ソヴィエト連邦  
TD チャド  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国  
VN ヴェトナム



## 明細書

アリールアルカン酸アニリド化合物およびその医薬用途

## 「技術分野」

本発明は、新規かつ医薬として有用なアリールアルカン酸アニリド化合物またはその製薬上許容される塩およびその医薬用途に関する。さらに詳しくは、本発明はアシルコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）を阻害し、脂質低下薬、抗動脈硬化症薬として有用なアリールアルカン酸アニリド化合物またはその製薬上許容される塩およびその医薬用途に関する。

## 「背景技術」

高コレステロール血症は多くの循環器疾患の危険因子として知られている。血中コレステロールの上昇は血管壁において脂質を多量に取り込んだ泡沫細胞の蓄積を引き起こす可能性があり、これが粥状動脈硬化症進展の引き金とされている。粥状動脈硬化症は狭心症、心筋梗塞症等多くの循環器疾患の原因となる可能性がある。

食事由来のコレステロールは小腸粘膜ミクロソームのアシルコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以下、ACATと称する）によりエステル化される。コレステロールエステルはカイロミクロンへ組み込まれた後、リンパを經由して血液中に放出される。ACAT阻害薬は食事や胆汁中の遊離コレステロールのエステル化を阻害する。従って、ACAT阻害薬はコレステロールの吸収を抑制することにより、血中コレステロールレベルを低下させると期待される。

粥状動脈硬化症は動脈壁に脂質、特にコレステロールエステルの蓄積を伴う様相を呈しているという病理学的特徴がある。このコレステロールエステルの蓄積には、脂質を多量に取り込んだマクロファージに由来する泡沫細胞の形成が深く関与していることが証明されている。マクロファージにおける細胞内遊離コレステロールのエステル化もまたACATの作用によって行われるので、ACAT阻害薬は、細胞内コレステロールエステルの蓄積を減少させると考えられる。

以上のように、ACAT阻害薬は細胞の泡沫化を抑制し、粥状動脈硬化の進展



を抑えると期待される。

これまで、ACAT阻害作用を有するアミド化合物として特開昭59-231058号公報、同63-253060号公報などによる化合物が知られている。同様に、特開昭60-41655号公報、同63-316761号公報、特開平1-93569号公報、同2-6456号公報、同2-275848号公報などによりACAT阻害作用を有するウレア化合物が知られている。

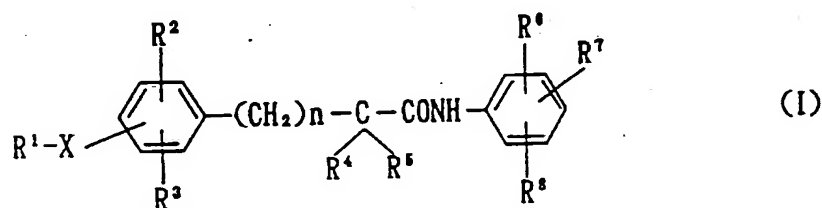
本発明は有用な医薬、特にACAT阻害作用を有し、安全性の高い脂質低下薬、抗動脈硬化症薬を提供することを目的とする。

#### 「発明の開示」

本発明者らは、この観点にたつて鋭意研究を重ねたところ、新規アリールアルカン酸アニリド化合物が、強いACAT阻害作用および細胞レベルのコレステロールエステル化阻害作用に加え、高脂血症モデル動物における血清および肝コレステロール低下作用を有することを見いだして本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は

#### 1. 一般式

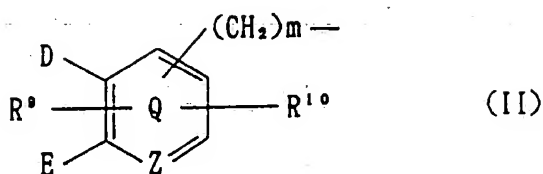


〔式中、Xは硫黄原子、酸素原子、NR<sup>11</sup>（R<sup>11</sup>は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。）、CO、CH<sub>2</sub>または化学結合を示す。

R<sup>1</sup>は炭素数5～18の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数2～18の直鎖または分枝してもよいアルケニル、炭素数2～18の直鎖または分枝してもよいアルキニル、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数3～8のシクロアルキルで置換された炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数3～8のシクロアルキルで置換された炭素数1～4のアルキル、モノまたはジアルキル置換アミノで置換された炭素数1～12の直鎖また



は分枝してもよいアルキル、または式



(式中、 $m$ は0または1～3の整数であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数1～4のハロアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいアリールアルコキシ、置換基を有してもよいアリールアルケニルまたは置換基を有してもよいアリールアルケニルオキシを示し、 $Z$ はCHまたは窒素原子を示し、 $D$ と $E$ は同一または異なって水素または炭素数1～4のアルキルを示すか、または互いに結合して環 $Q$ とともにナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、キノリンまたは5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを形成してもよい基を示す。)

により表される基を示す。

$R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数1～4のハロアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいアリールアルコキシ、置換基を有してもよいアリールアルケニルまたは置換基を有してもよいアリールアルケニルオキシを示す。

$R^1-X$ と $R^3$ は互いに結合して、ベンゼン環とともに置換基（ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～8のアルキルまたは炭素数1～8のアルコキシ）を有してもよいナフタレンを形成してもよい基を示す。

$R^4$ 、 $R^5$ は同一または異なって水素、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～



4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数3～8のシクロアルキルで置換された炭素数1～4のアルキルまたは置換基を有してもよいアリアルアルキルを示すか、または $R^4$ 、 $R^5$ は互いに結合して隣接する炭素原子と共に炭素数3～7の炭化水素環を形成する基を示す。

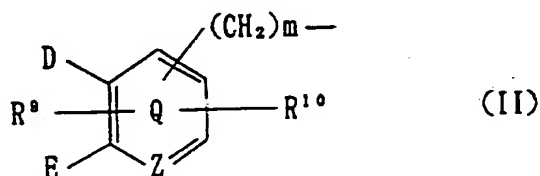
$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルコキシを示す。

$n$ は0、1または2を示す。]

により表されるアリアルアルカン酸アニリド化合物またはその製薬上許容される塩、

2. 一般式(I)において、 $X$ は酸素原子、 $NR^{11}$  ( $R^{11}$ は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。)、 $CO$ 、 $CH_2$ または化学結合を示す；

$R^1$ は炭素数5～18の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、モノまたはジアルキル置換アミノで置換された炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、または式



(式中、 $m$ は0または1～3の整数であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、炭素数1～4のハロアルキル、置換基を有してもよいアリアル、置換基を有してもよいアリアルアルコキシまたは置換基を有してもよいアリアルアルケニルオキシを示し、 $Z$ は $CH$ または窒素原子を示し、 $D$ と $E$ は同一または異なって水素または炭素数1～4のアルキルを示すか、または互いに結合して環 $Q$ とともに5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを形成してもよい基を示す。)

により表される基を示す；



$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数 1～12 の直鎖または分枝してもよいアルコキシまたは置換基を有してもよいアリールアルコキシを示す；

$R^1 - X$  と  $R^3$  は互いに結合して、ベンゼン環とともに置換基（ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数 1～8 のアルキルまたは炭素数 1～8 のアルコキシ）を有してもよいナフタレンを形成してもよい基を示す；

$R^4$ 、 $R^5$  は同一または異なって水素または炭素数 1～4 のアルキルを示すか、または  $R^4$ 、 $R^5$  は互いに結合して隣接する炭素原子と共に炭素数 3～7 の炭化水素環を形成する基を示す；

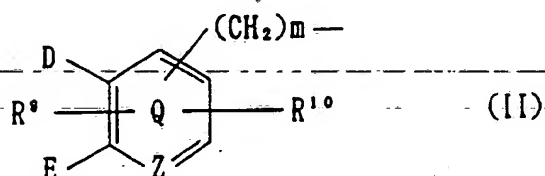
$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  は同一または異なって水素、ハロゲンまたは炭素数 1～4 のアルキルを示す；

$n$  は 0、1 または 2 を示す；

である前記 1 項記載の化合物またはその製薬上許容される塩、

3. 一般式 (I) において、 $X$  は酸素原子、 $NR^{11}$  ( $R^{11}$  は水素または炭素数 1～4 のアルキルを示す。)、 $CO$ 、 $CH_2$  または化学結合を示す；

$R^1$  は炭素数 5～18 の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数 1～4 のアルキルで置換されてもよい炭素数 3～8 のシクロアルキル、モノまたはジアルキル置換アミノで置換された炭素数 5～12 の直鎖または分枝してもよいアルキル、または式



(式中、 $m$  は 0 または 1～3 の整数であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数 1～12 の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数 1～12 の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、置換基を有してもよいアリールアルコキシ、または置換基を有してもよいアリールアルケニルオキシを示し、 $Z$  は  $CH$  を示し、 $D$  と  $E$  は水素を示す。)



により表される基を示す；

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって水素、ハロゲンまたは炭素数 1～12 の直鎖または分枝してもよいアルコキシを示す；

$R^4$ 、 $R^5$  は同一または異なって水素または炭素数 1～4 のアルキルを示すか、または  $R^4$ 、 $R^5$  は互いに結合して隣接する炭素原子と共に炭素数 3～7 の炭化水素環を形成する基を示す；

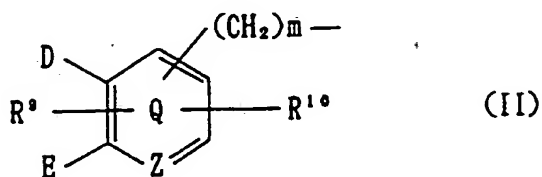
$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  は同一または異なって水素、ハロゲンまたは炭素数 1～4 のアルキルを示す；

$n$  は 0、1 または 2 を示す；

である前記 1 項記載の化合物またはその製薬上許容される塩、

4. 一般式 (I) において、 $X$  は酸素原子、 $CO$ 、 $CH_2$  または化学結合を示す；

$R^1$  は炭素数 5～18 の直鎖または分枝してもよいアルキル、または式



(式中、 $m$  は 0 または 1～3 の整数であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数 1～12 の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数 1～12 の直鎖または分枝してもよいアルコキシまたは置換基を有してもよいアリールアルコキシを示し、 $Z$  は  $CH$  を示し、 $D$  と  $E$  は水素を示す。)

により表される基を示す；

$R^2$ 、 $R^3$  は同一または異なって水素またはハロゲンを示す；

$R^4$ 、 $R^5$  は水素を示す；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  は同一または異なって水素または炭素数 1～4 のアルキルを示す；

$n$  は 0、1 または 2 を示す；

である前記 1 項記載の化合物またはその製薬上許容される塩、



5. 好ましい化合物として、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-オクチルフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-デシルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-オクチルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(4-フルオロベンジル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-オクチルフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-クロロ-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-デシルフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロベンジル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-オクチルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-ヘキシルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(4-ヘキシルベンジル)フェニルアセトアミド、および



N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-デシルオキシフェニルプロピオンアミド

から選ばれる前記1項記載の化合物またはその製薬上許容される塩、

6. 前記1項ないし5項のいずれかに記載の化合物の治療上有効量と医薬上許容されうる添加剤からなる医薬組成物、

7. 前記1項ないし5項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とする脂質低下薬または抗動脈硬化症薬、  
を提供するものである。

上記定義中および本明細書における各定義の意味は次の通りである。

ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を示す。

炭素数1~4のアルキルとは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチルを示す。

炭素数1~4のアルコキシとは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシを示す。

炭素数1~8のアルキルとは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、1-メチルヘキシル、ヘプチル、オクチルなどを示す。

炭素数1~8のアルコキシとは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、1, 1-ジメチルヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどを示す。

炭素数5~18の直鎖または分枝してもよいアルキルとは、たとえば1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル、ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、第3級ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、



ヘプタデシル、オクタデシルなどが挙げられ、適宜分枝鎖を有していてもよい。

炭素数 2～18 の直鎖または分枝してもよいアルケニルとは、たとえばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニルなどが挙げられ、適宜分枝鎖を有してもよい。

炭素数 2～18 の直鎖または分枝してもよいアルキニルとは、たとえばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニルなどが挙げられ、適宜分枝鎖を有してもよい。

炭素数 1～4 のアルキルで置換されてもよい炭素数 3～8 のシクロアルキルとは、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4-ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

炭素数 3～8 のシクロアルキルで置換された炭素数 3～8 のシクロアルキルとは、たとえば 4-シクロプロピルシクロヘキシル、4-シクロヘキシルシクロヘキシル、4-シクロヘキシルシクロヘプチルなどが挙げられる。

炭素数 3～8 のシクロアルキルで置換された炭素数 1～4 のアルキルとは、そのアルキル部は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、たとえばシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、4-シクロヘキシルブチルなどが挙げられる。

モノまたはジアルキル置換アミノで置換された炭素数 1～12 の直鎖または分枝してもよいアルキルとは、たとえばメチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、4-ジメチルアミノブチル、6-ジメチルアミノヘキシル、8-メチルアミノオクチル、8-ジメチルアミノオクチル、10-ジメチルアミノデシルなどが挙げられ、モノまたはジアルキル置換アミノで置換された炭素数 5～12 の直鎖または分枝してもよいアルキルが好ましい。

炭素数 1～12 の直鎖または分枝してもよいアルキルとは、たとえばメチル、



ニチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、2, 2-ジメチルプロピル、イソペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシルなどが挙げられ、適宜分枝鎖を有していてもよい。

炭素数1~12の直鎖または分枝してもよいアルコキシとは、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、2, 2-ジメチルプロポキシ、イソペンチルオキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシなどが挙げられ、適宜分枝鎖を有していてもよい。

炭素数1~4のハロアルキルとは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、たとえばクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルなどが挙げられる。

置換基を有してもよいアリールとは、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、これらはハロゲン、ニトロ、アミノ、水酸基、トリフルオロメチル、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシから選ばれる1~3個の置換基を有してもよい。

置換基を有してもよいアリールアルキルとは、そのアリール部は前記と同様のものが挙げられ、そのアルキル部は好ましくは炭素数1~4であり直鎖状または分枝状のいずれでもよく、たとえばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、2-メチル-2-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチルなどが挙げられ、アリール部に前記と同様の置換基を有してもよい。

置換基を有してもよいアリールアルコキシとは、そのアリール部は前記と同様のものが挙げられ、そのアルコキシ部は好ましくは炭素数1~4であり直鎖状または分枝状のいずれでもよく、たとえばベンジルオキシ、1-フェニルエトキシ、



2-フェニルエトキシ、1-メチル-1-フェニルエトキシ、1-フェニルプロポキシ、2-フェニルプロポキシ、3-フェニルプロポキシ、2-メチル-2-フェニルプロポキシ、1-ナフチルメトキシ、1-(1-ナフチル)エトキシなどが挙げられ、アリール部に前記と同様の置換基を有してもよい。

置換基を有してもよいアリールアルケニルとは、そのアリール部は前記と同様のものが挙げられ、そのアルケニル部は好ましくは炭素数2~4であり直鎖状または分枝状のいずれでもよく、たとえばスチリル、シンナミル、3-フェニル-1-プロベニル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-1, 3-ブタジエニルなどが挙げられ、アリール部に前記と同様の置換基を有してもよい。

置換基を有してもよいアリールアルケニルオキシとは、そのアリール部は前記と同様のものが挙げられ、そのアルケニルオキシ部は好ましくは炭素数2~4であり直鎖状または分枝状のいずれでもよく、たとえばスチリルオキシ、シンナミルオキシ、3-フェニル-1-プロベニルオキシ、4-フェニル-2-ブテニルオキシ、4-フェニル-1, 3-ブタジエニルオキシなどが挙げられ、アリール部に前記と同様の置換基を有してもよい。

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> が互いに結合して隣接する炭素原子とともに形成する炭素数3~7の炭化水素環とは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘプタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンを意味する。

なお、一般式(I)中、R<sup>1</sup> が式(II)により表される基である化合物において、XがCOを示すとき、mは0である化合物が好ましい。

本発明の化合物が塩を形成しうる場合には、これらの塩も本発明に包含される。製薬上許容される塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等を挙げることができる。

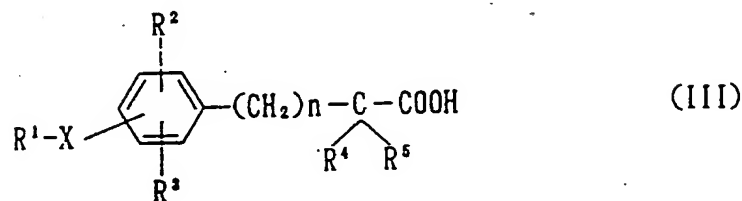
本発明化合物のうち、分子内にキラルな炭素を有する群は、各種の光学異性体が存在する。本発明はそれらの光学異性体、ラセミ体をも包含する。また、幾何異性体が存在する群は、そのシス体、トランス体さらにそれらの混合物をも包含する。



一般式 (I) の化合物は、次の方法により製造することができる。

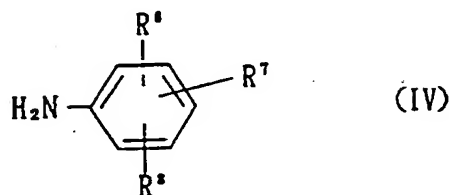
#### 方法 1

一般式 (I) の化合物は、一般式



(式中、各記号は前記一般式 (I) において定義した通りである。)

により表されるカルボン酸またはその反応性誘導体と、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させることにより製造される。

一般式 (III) の化合物が遊離のカルボン酸である場合、反応はジシクロヘキシルカルボジイミド、ハロゲン化リン (三塩化リン、オキシ塩化リンなど)、ジエチルクロロホスファイト、エチルジクロロホスファイト、*o*-フェニレンクロロホスファイトなどの縮合剤の存在下に不活性溶媒中、冷却下、室温または加温下で行われる。

一般式 (III) のカルボン酸の反応性誘導体として、酸クロリド、酸ブロミドなどの酸ハライドを用いる場合、反応は不活性溶媒中でトリエチルアミン、ピリジン、*N,N*-ジメチルアミンなどの 3 級塩基の存在下に冷却下または室温下で行われるか、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリの存在下、水中で冷却下あるいは室温下で行われる。



一般式(III)の化合物の反応性誘導体として、対称型酸無水物またはアルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合無水物、アルキル亜リン酸混合酸無水物、硫酸混合無水物等の混合酸無水物を用いる場合、反応は不活性溶媒中でトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリンなどの3級塩基の存在下、冷却下、室温または加温下で行われる。

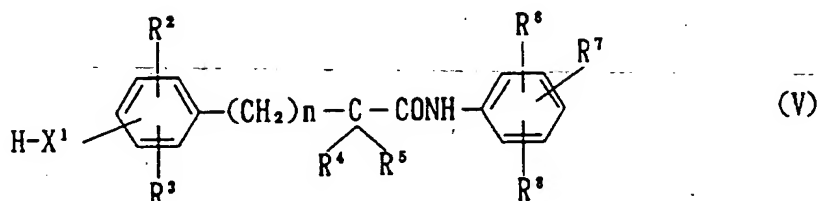
一般式(III)の化合物の反応性誘導体として、メチルエステル、エチルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クロロフェニルエステルなどのエステルを用いる場合、反応は不活性溶媒(化合物(IV)を過剰に用いて溶媒を兼ねさせることができる)中、室温または加温下で、好ましくは加熱還流下で行われる。

上記反応で用いる溶媒としては、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、アセトン、トルエン、テトラヒドロフラン、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタンなど、反応に不活性な溶媒が挙げられ、適宜選択して使用される。

なお、一般式(III)により表されるカルボン酸またはその反応性誘導体は、Tetrahedron, 1967, Vol.23, pp.1735~1738; 米国特許第3,641,127号; Z. Chem. 1977, 17(8), pp.293~294; フランス特許第1,516,775号; Journal of Medicinal Chemistry, 1976, Vol.19, No.7, pp.941~946; 特開昭50-5398号公報、特開昭50-36468号公報、特開昭50-36469号公報などに記載の方法によって製造される。

## 方法2

一般式(I)の化合物中、Xが硫黄原子または酸素原子である化合物は、一般式



(式中、X<sup>1</sup>は硫黄原子または酸素原子を示し、他の各記号は前記と同義である。)



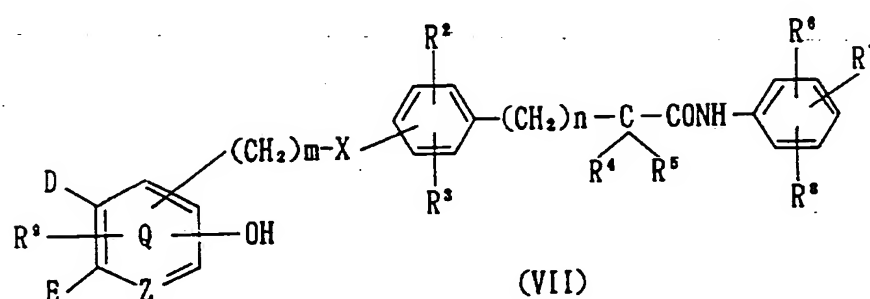
により表される化合物と、一般式



(式中、Jはハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示し、 $R^1$ は前記と同義である。)

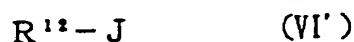
により表される化合物を用いて、不活性溶媒中、室温下または加温下でトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなどの3級塩基の存在下で反応を行うか、または不活性溶媒中、室温下または加温下で水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリの存在下で反応を行うことによって製造される。

また、同様にして、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物(これは対応するメトキシ体をそれ自体公知の方法により脱メチル化することによって得られる)と、一般式



(式中、 $R^{12}$ は炭素数1~12の直鎖または分枝してもよいアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキルまたは置換基を有してもよいアリールアルケニルを示し、Jは前記と同義である。)

により表される化合物を反応させることにより、一般式(I)の化合物中、 $R^{10}$ が炭素数1~12の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、置換基を有してもよいアリールアルコキシまたは置換基を有してもよいアリールアルケニルオキシである化合物を製造することができる。

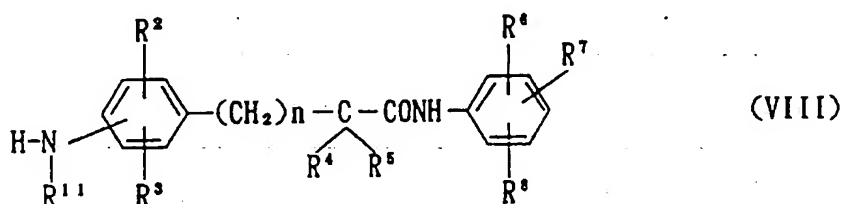
方法3



一般式 (I) の化合物中、X が  $\text{CH}_2$  である化合物は次の方法によっても製造される。たとえば、一般式 (I) において X が CO である化合物を水素化ホウ素ナトリウム／トリフルオロ酢酸の条件下で還元を行うか、またはクレメンゼン還元、メアワインーボンドロフ還元など、選択的な還元を行うことにより X が  $\text{CH}_2$  である化合物に変換できる。

#### 方法 4

一般式 (I) の化合物中、X が  $\text{NR}^{11}$  である化合物は、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と、一般式



(式中、 $\text{R}^{11}$  は  $\text{R}^1$  中の炭素数が 1 個少ないアルキルを示す。)

により表される化合物をエタノールなどの不活性溶媒中、氷冷または室温下で水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤と反応を行うことにより製造される。あるいは、一般式 (VIII) の化合物と一般式 (VI) の化合物を用いて不活性溶媒中、室温下または加温下でトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリンなどの 3 級塩基の存在下に反応を行うか、または不活性溶媒中、室温下または加温下で水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリの存在下に反応を行うことによって製造される。

以上のようにして得られる一般式 (I) の化合物は、常法により無機酸または有機酸と処理することによって、前記した製薬上許容される塩にすることができる。

このようにして得られる本発明化合物に不斉中心が存在する場合、通常、ラセ



ミ体として製造されるが、これは分別再結晶、クロマトグラフィーなどの常法により光学異性体に光学分割することができる。また、光学活性な原料化合物を用いて光学異性体を製造することもできる。さらに、少なくとも2個の不斉中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーまたはその混合物として得られるが、個々のジアステレオマーは分別再結晶、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。また、一般式(I)の化合物には、シス・トランス異性体が存在しうが、これらはシス体またはトランス体の原料化合物を用いて製造することができる。あるいはそれらの混合物として得た場合には再結晶、クロマトグラフィーなどの常法により処理することによって、シス体、トランス体に分離することかできる。

本発明化合物がACAT阻害作用、脂質低下作用を有することは、たとえば次の薬理実験例により確認することができる。

#### 薬理実験1：ACAT阻害作用

2%コレステロール含有飼料で2カ月飼育した雄性家兎の小腸粘膜ミクロソーム画分を酵素標本とし、Heider, J. G. らの方法(J. Lipid Res., 24, 1127(1983年))に従ってACAT活性を測定した。すなわち、試験化合物と(1-<sup>14</sup>C)オレオイルCoAを37°Cで5分間ブレインキュベートしたのち、酵素標品を添加して3分間インキュベートした。クロロホルム-メタノール混液(2:1)を添加して反応を停止し、遠心分離後クロロホルム層をとり、薄層クロマトグラフィー(TLC)を行った。展開終了後、ラジオ-TLCアナライザーを用いてコレステロールエステル画分への放射活性の取り込みを測定した。放射能活性の取り込みを50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。結果を表1に示す。



表 1

試験化合物 (実施例番号)	A C A T 阻害作用 I C <sub>50</sub> (μM)
1 1	0. 0 0 7
1 6	0. 0 0 4
1 7	0. 0 0 7
5 2	0. 0 0 6
5 5	0. 0 0 7
6 0	0. 0 0 7

### 薬理実験 2 : 脂質低下作用

1. 5 % コレステロール、0. 5 % コール酸、1 0 % ココナッツ油を含有する飼料に試験化合物を一定量添加し、ルイス系ラット (1 群 6 匹) に 3 日間摂取させた。屠殺後、血清および肝中のコレステロールを酵素法により測定した。それぞれの低下率を求めた。

その結果、本発明化合物を投与した群の血清および肝臓のコレステロール値は対照群に較べて有意に低下した。また、マウスおよびウサギを用いた実験においても同様の結果が得られた。

これらの薬理実験から、本発明化合物は強い A C A T 阻害作用を有し、また、ラット、マウス、ウサギなどの高脂血症モデル動物を用いた実験においても強い血清、肝コレステロール低下作用を示すことが明らかとなった。

### 薬理実験 3 : 培養マクロファージにおけるコレステロールエステル化抑制作用

マクロファージ (Mφ) における変性 L D L 依存性コレステロールエステル化反応は Brown らの方法 [J. Biol. Chem., 255, 9344 (1980)] に従い測定した。すなわち、3 7 °C、5 % C O<sub>2</sub> / 9 5 % a i r の条件下、雄性 d d Y マウスに由



来する腹腔Mφを試験化合物と2時間前培養し、次いで〔1-<sup>14</sup>C〕オレイン酸、牛血清アルブミンおよびアセチルLDLを添加し培養を続けた。5時間後、反応を停止し、ヘキサン/プロパノール(3:2)により細胞内脂質を抽出した。以降の操作は、薬理実験1の項に記載した方法と同一である。その結果、本化合物のIC<sub>50</sub>値は10<sup>-7</sup>~10<sup>-10</sup> Mの値を示し、強いコレステロールエステル化抑制作用を有していることが判明した。

#### 薬理実験4: 毒性

実施例12の化合物を雄性ラットに10日間反復経口投与したところ、300 mg/kgの投与量で何ら死亡例はみられなかった。

本発明化合物は強いACAT阻害作用を有し、細胞レベルのコレステロールエステル化阻害作用、および高脂血症モデル動物における血清ならびに肝コレステロール低下作用を示す。さらに詳細には、本発明化合物は腸管からのコレステロールの吸収を抑制して血清コレステロール低下作用を示すとともに、マクロファージや血管平滑筋細胞におけるコレステロールのエステル化を阻害して血管壁での脂質の沈着を防止する。また、経口吸収性、生体利用率、持続性にすぐれ、かつ毒性も低い。よって、本発明により安全性の高い、より優れた脂質低下薬、抗動脈硬化症薬が提供される。

本発明の化合物を医薬として使用する際、経口または非経口にて投与することができ、そのために製薬上許容しうる担体、賦形剤、希釈剤等と混合して、散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、坐剤、注射剤等の形態で投与されうる。投与量は患者の症状、体重、年齢等により変わりうるが、通常成人1日当たり1.0~500 mgが適当であり、これを1回または数回に分けて投与できる。



## 「発明を実施するための最良の形態」

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 実施例 1

3-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 2.4 g をジクロロエタン 250 ml に溶解し、塩化チオニル 20 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、再びジクロロエタン 200 ml を加え、0℃でトリエチルアミン 1.8 g と 2,6-ジエチルアニリン 1.3 g のジクロロエタン溶液 50 ml を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。さらに、室温で 1 時間攪拌した後、反応液を水洗し、飽和水溶液で洗浄し、さらに水洗し硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノールから再結晶し、無色結晶の N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(4-メトキシベンゾイル)フェニルアセトアミドを得た。融点 140~141℃

## 実施例 2

3-(5-フルオロ-2-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 8.0 g をジクロロエタン 80 ml に溶解し、塩化チオニル 2.0 ml を加え室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、再びジクロロエタン 80 ml を加え、0℃で N-メチルモルホリン 3.3 g と 2,6-ジエチルアニリン 4.1 g のジクロロエタン溶液 70 ml を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。さらに室温で 2 時間攪拌した後、反応液を水洗し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶し、N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシベンゾイル)フェニルアセトアミドを得た。融点 180~181℃

## 実施例 3

3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル酢酸 5.0 g を酢酸エチル 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 2.7 g を加え、0℃でピバロイルクロライド 2.5 g を滴下し、同温度で 15 分間攪拌した。次に 2,6-ジエチルアニリン 2.



9 g の酢酸エチル溶液 20 ml を 0℃ で滴下し、同温度で 30 分間攪拌後、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液を水洗し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶して、無色結晶の N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(4-フルオロベンゾイル)フェニルアセトアミドを得た。  
融点 132~133℃

#### 実施例 4

(±) 2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸 2.0 g を酢酸エチル 40 ml に溶かし、トリエチルアミン 1.1 g を加え、攪拌しながら氷冷下にてピバロイルクロライド 1.04 g を滴下し、同温度にて 30 分間攪拌した。次に 2, 6-ジエチルアニリン 1.23 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸カリウム水溶液で洗浄後、乾燥し減圧濃縮した。固形残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶して、無色結晶の (±) N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオンアミドを得た。融点 18.2~18.4℃

#### 実施例 5

(±) 2-(4-メトキシ-3-ニコチノイルフェニル)プロピオン酸 1.4 g をジメチルホルムアミド 10 ml とテトラヒドロフラン 40 ml の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン 0.6 g を加え、-10℃ から -5℃ でイソブチルクロロホルメート 0.7 g を滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。次に、2, 6-ジエチルアニリン 0.9 g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を -10℃ から -5℃ で滴下し、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、飽和炭素水素ナトリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶して、無色針状結晶の (±) N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-(4-メトキシ-3-ニコチノイルフェニル)プロピオンアミドを得た。融点 12.4~12.5℃

#### 実施例 6



(±) 2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸 2.0 g を、酢酸エチル 40 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.1 g を加え、0℃でピバロイルクロライド 1.0 g を滴下し、同温度で15分間攪拌した。次に、2,6-ジエチルアニリン 1.2 g の酢酸エチル溶液 20 ml を0℃で滴下し、同温度で30分間攪拌後、さらに室温で2時間攪拌した。反応液を水洗し、炭酸カリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶して、無色結晶の(±)N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオンアミドを得た。融点 105~106℃

#### 実施例 7

4-メトキシ-3-(2-クロロ-6-イソプロピルニコチノイル)フェニル酢酸 2.0 g を酢酸エチル 40 ml に溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.1 g を加え、室温で1時間攪拌したのち、氷冷下、2,6-ジエチルアニリン 0.8 g を加え、室温で1時間攪拌した。析出したジシクロヘキシルウレアを濾去し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をトルエンとイソプロピルエーテルから再結晶して、無色結晶のN-(2,6-ジエチルフェニル)-4-メトキシ-3-(2-クロロ-6-イソプロピルニコチノイル)フェニルアセトアミドを得た。融点 163~164℃

#### 実施例 8

3-(5-クロロ-2-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸 3.5 g をジクロロエタン 60 ml に溶解し、塩化チオニル 0.8 ml、ジメチルホルムアミド 2~3 滴を加え、室温で1時間攪拌した。0℃でN-メチルモルホリン 1.3 g と 2,6-ジエチルアニリン 1.6 g のジクロロエタン溶液 30 ml を滴下し、同温度で1時間攪拌した。さらに室温で2時間攪拌した。次に、反応液を水洗し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、無色結晶のN-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシベンゾイル)フェニル



ルアセトアミドを得た。融点186～187℃

#### 実施例 9

(±) 2-〔4-メトキシ-3-(2-クロロ-6-イソペンチルニコチノイル)フェニル〕プロピオン酸2.0gをジクロロエタン40mlに溶解し、塩化チオニル0.4mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、再びジクロロエタン40mlを加え、0℃でN-メチルモルホリン0.6gと2,6-ジエチルアニリン0.8gのジクロロエタン溶液20mlを滴下し、同温度で1時間攪拌した。さらに室温で2時間攪拌した。次に反応液を水洗し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(99:1)で留出したのち、イソプロピルエーテルから再結晶し、(±)N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-〔4-メトキシ-3-(2-クロロ-6-イソペンチルニコチノイル)フェニル〕プロピオンアミドを得た。融点147～148℃

#### 実施例 10

4-シクロヘキシルフェニル酢酸3.3gをジクロロエタン60mlに溶解し、塩化チオニル1.1ml、ジメチルホルムアミド2～3滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、再びジクロロエタン60mlを加え、0℃でN-メチルモルホリン1.5gと2,6-ジエチルアニリン1.9gのジクロロエタン溶液30mlを滴下し、同温度で1時間攪拌した。さらに室温で2時間攪拌した。反応液を水洗し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶し、N-(2,6-ジエチルフェニル)-4-シクロヘキシルフェニルアセトアミドを得た。融点152～153℃

#### 実施例 11

4-オクチルフェニル酢酸2.0gをジクロロエタン40mlに溶解し、塩化チオニル0.7ml、ジメチルホルムアミド2～3滴を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、再びジクロロエタン40mlを加え、0℃でN-メチ



ルモルホリン 1.0 g と 2, 6-ジイソプロピルアニリン 1.4 g のジクロロエタン溶液 20 ml を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液を水洗し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、さらに水洗し硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテルとヘキサンから再結晶し、無色結晶の N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-オクチルフェニルアセトアミドを得た。融点 134~135°C

#### 実施例 12

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-ヒドロキシフェニルアセトアミド 2.0 g を、ジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.3 g を加え 40°C で 10 分間攪拌した。放冷後、室温でデシルブロマイド 1.4 g を加え、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ込みジクロロメタンで抽出し、水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテルとヘキサンから再結晶し、無色結晶の N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-デシルオキシフェニルアセトアミドを得た。融点 122~123°C

#### 実施例 13

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(4-メトキシベンゾイル)フェニルアセトアミド 5.8 g をジクロロエタン 60 ml に溶解し、室温攪拌下、塩化アルミニウム 6.7 g を少量ずつ加え、還流温度で 2 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ込み、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (9:1) で留出し、油状の N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニルアセトアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.10(t, 6H), 2.40(q, 4H), 3.80(s, 2H), 6.65(d, 2H), 6.80-7.20(m, 4H), 7.30-7.70(m, 6H)

#### 実施例 14

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシベンゾイル)フェニルアセトアミド 10.6 g をジクロロエタン 100 ml に溶解し、



室温撹拌下、塩化アルミニウム 6.3 g を少量ずつ加え、還流温度で 2 時間撹拌した。反応液を水中に注ぎ込み、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (98:2) で留出し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶し、淡黄色結晶の N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾイル)フェニルアセトアミドを得た。融点 155~156°C

#### 実施例 15

N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)フェニルアセトアミド 1.0 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.7 g を加え、40°C で 10 分間撹拌した。次に塩化ベンジル 0.4 g を加え、60°C で 3 時間撹拌した。反応液を水中に注ぎ込み、析出した結晶を濾取した。結晶をクロロホルムとメタノールから再結晶して、無色結晶の N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(4-ベンジルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミドを得た。融点 199~200°C

#### 実施例 16

N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾイル)フェニルアセトアミド 3.0 g をジメチルホルムアミド 60 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5 g を加え、40°C で 10 分間撹拌した。次にオクチルブロマイド 1.6 g を加え、60°C で 3 時間撹拌した。反応液を水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルから再結晶し、無色結晶の N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-オクチルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミドを得た。融点 77~78°C

#### 実施例 17

N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(4-フルオロベンゾイル)フェニルアセトアミド 4.1 g をジクロロエタン 50 ml に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 2.5 g を加え、0°C でトリフルオロ酢酸 54 ml を滴下した。室温で



2時間攪拌した後、40～45℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジクロロエタンで抽出し、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(99:1)で留出し、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで再結晶し、無色結晶のN-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(4-フルオロベンジル)フェニルアセトアミドを得た。融点105～106℃

上記実施例1～17と同様にして、次の化合物を得た。

実施例18

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(4-フルオロベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点180～181℃

実施例19

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(4-フルオロベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点207～209℃

実施例20

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点131～132℃

実施例21

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-フェノキシフェニルアセトアミド、融点130～131℃

実施例22

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニルアセトアミド、融点122～124℃

実施例23

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニルアセトアミド、融点143～145℃

実施例24

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(2-フルオロフェノキシ)フェニルアセトアミド、融点155～156℃



## 実施例 2 5

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(4-フルオロフェノキシ)フェニルアセトアミド、融点151~152℃

## 実施例 2 6

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(4-フルوروبENZILオキシ)フェニルアセトアミド、融点166~167℃

## 実施例 2 7

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(4-シアノフェノキシ)フェニルアセトアミド、融点169~170℃

## 実施例 2 8

(±)N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ビフェニリル)プロピオンアミド、融点145~146℃

## 実施例 2 9

(±)N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-[4-メトキシ-3-(2-ベンジルオキシニコチノイル)フェニル]プロピオンアミド、融点91~93℃

## 実施例 3 0

(±)N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-(4-ベンジルオキシ-3-ニコチノイルフェニル)プロピオンアミド、融点121~122℃

## 実施例 3 1

(±)N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-[4-メトキシ-3-(2-クロロニコチノイル)フェニル]プロピオンアミド、融点160~162℃

## 実施例 3 2

(±)N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-[4-メトキシ-3-(2-シンナミルオキシニコチノイル)フェニル]プロピオンアミド、融点119~120℃

## 実施例 3 3

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点155~156℃



## 実施例 3 4

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点196~197℃

## 実施例 3 5

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点183~184℃

## 実施例 3 6

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-メチル-2-[3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]プロピオンアミド、融点123~124℃

## 実施例 3 7

(±) N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-[4-メトキシ-3-(2-クロロ-6-イソプロピルニコチノイル)フェニル]プロピオンアミド、融点143~144℃

## 実施例 3 8

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(3-シアノ-6-イソペンチル-2-ピリジルオキシ)フェニルアセトアミド、融点160~162℃

## 実施例 3 9

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(3-シアノ-6-フェニル-2-ピリジルオキシ)フェニルアセトアミド、融点237~239℃

## 実施例 4 0

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(3-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-キノリルオキシ)フェニルアセトアミド、融点202~205℃

## 実施例 4 1

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(3-シアノ-6-メチル-2-ピリジルオキシ)フェニルアセトアミド、融点217~218℃

## 実施例 4 2

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(3-シアノ-6-第3級ブチル-



2-ピリジルオキシ) フェニルアセトアミド、融点 175~177°C

実施例 4 3

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(3-シアノ-4, 6-ジメチル-2-ピリジルオキシ) フェニルアセトアミド、融点 225~227°C

実施例 4 4

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(3-シアノ-2-ピリジルオキシ) フェニルアセトアミド、融点 206~207°C

実施例 4 5

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-クロロ-4-(3-シアノ-6-イソプロピル-2-ピリジルオキシ) フェニルアセトアミド、融点 159~160°C

実施例 4 6

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(3-シアノ-6-イソプロピル-2-ピリジルオキシ) フェニルアセトアミド、融点 160~161°C

実施例 4 7

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-シアノ-6-イソプロピル-2-ピリジルオキシ) フェニルアセトアミド、融点 145~146°C

実施例 4 8

(±) N-(2, 6-ジエチルフェニル)-2-[4-(3-シアノ-6-イソプロピル-2-ピリジルオキシ) フェニル] プロピオンアミド、融点 156~157°C

実施例 4 9

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-[4-(3-シアノ-6-イソプロピル-2-ピリジルオキシ) フェニル] プロピオンアミド、融点 152~154°C

実施例 5 0

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) フェニルアセトアミド、融点 179~180°C



## 実施例 5 1

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、融点 146℃

## 実施例 5 2

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、融点 105~106℃

## 実施例 5 3

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-クロロ-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、融点 116~118℃

## 実施例 5 4

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-クロロ-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、融点 109~110℃

## 実施例 5 5

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-オクチルフェニルアセトアミド、融点 85~86℃

## 実施例 5 6

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-ヘキシルオキシフェニルアセトアミド、融点 172~174℃

## 実施例 5 7

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-ヘキサデシルオキシフェニルアセトアミド、融点 111~113℃

## 実施例 5 8

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-オクチルオキシフェニルアセトアミド、融点 98~99℃

## 実施例 5 9

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-クロロ-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、融点 111~113℃

## 実施例 6 0



N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-デシルフェニルアセトアミド、  
融点 89~91°C

実施例 6 1

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-オクチルオキシフェニルアセ  
トアミド、融点 114~115°C

実施例 6 2

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-ドデシルフェニルアセトアミ  
ド、融点 103~105°C

実施例 6 3

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒドロキシベン  
ゾイル)フェニルアセトアミド、融点 203~204°C

実施例 6 4

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-ヒドロ  
キシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点 179~180°C

実施例 6 5

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロ  
キシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点 169~172°C

実施例 6 6

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベ  
ンゾイル)フェニルアセトアミド、融点 186~187°C

実施例 6 7

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒドロキ  
シベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点 184~185°C

実施例 6 8

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒドロキ  
シベンジル)フェニルアセトアミド、融点 135~137°C

実施例 6 9

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(4-イソプロピルオキシベンゾイ



ル) フェニルアセトアミド、融点136~137℃

実施例70

N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点151~152℃

実施例71

N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(5-クロロ-2-シンナミルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点160~161℃

実施例72

N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(5-クロロ-2-イソプロピルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点170~172℃

実施例73

N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(5-クロロ-2-オクチルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点93~94℃

実施例74

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロベンジル)フェニルアセトアミド、融点130~132℃

実施例75

N-(2,6-ジエチルフェニル)-3-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点124~125℃

実施例76

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-4-(5-フルオロ-2-オクチルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点156~157℃

実施例77

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-オクチルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点109~110℃

実施例78

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-3-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点148~149℃



## 実施例 7 9

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-ヘキシルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点114~115℃

## 実施例 8 0

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(4-フルオロベンジル)フェニルアセトアミド、融点142~143℃

## 実施例 8 1

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-オクチルオキシベンジル)フェニルアセトアミド、融点95~96℃

## 実施例 8 2

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロベンジル)フェニルアセトアミド、融点133~136℃

## 実施例 8 3

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(5-クロロ-2-オクチルオキシベンジル)フェニルアセトアミド、融点99~100℃

## 実施例 8 4

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシベンジル)フェニルアセトアミド、融点103~104℃

## 実施例 8 5

(±)N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-(4-オクチルフェニル)プロピオンアミド、融点146~148℃

## 実施例 8 6

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-1-(4-オクチルフェニル)シクロペンタシカルボキシアミド、融点73~75℃

## 実施例 8 7

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-メチル-2-(4-オクチルフェニル)プロピオンアミド、融点82~84℃

## 実施例 8 8



N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(8-ジメチルアミノオクチルオキシ)フェニルアセトアミド、融点105~107℃

実施例 89

(±)N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-(4-デシルオキシフェニル)プロピオンアミド、融点124~125℃

実施例 90

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-メチル-2-(3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロベンジル)フェニル)プロピオンアミド、融点88~90℃

実施例 91

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(2, 4-ジフルオロベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点141~143℃

実施例 92

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)フェニルアセトアミド、融点108~109℃

実施例 93

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(4-ヘキシルベンゾイル)フェニルアセトアミド、融点92~94℃

実施例 94

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(4-ヘキシルベンジル)フェニルアセトアミド、融点101~103℃

実施例 95

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(4-デシルオキシフェニル)プロピオンアミド、融点96~99℃

実施例 96

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-5-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-2-メトキシフェニルアセトアミド、融点133~134℃

実施例 97



4-ニトロフェニル酢酸と2, 6-ジイソプロピルアニリンを用いて実施例1と同様に反応した後、鉄粉-塩酸で還元して得られるN-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-アミノフェニルアセトアミド(融点133~135℃) 6.0gをエタノール100mlに溶解し、氷冷下、オクチルアルデヒド2.47gを加え、0℃で1時間攪拌した後、同温度で水素化ホウ素ナトリウム1.65gを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷水を加え酢酸エチルで抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(99.5:0.5)で留去した後、エタノールから再結晶し、無色結晶のN-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(オクチルアミノ)フェニルアセトアミドを得た。融点123~124℃

以下、同様にして次の化合物を得た。

#### 実施例98

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(ドデシルアミノ)フェニルアセトアミド、融点110~111℃

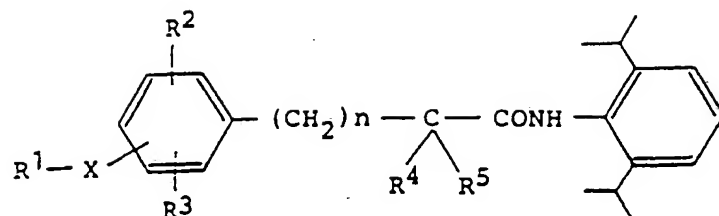
#### 実施例99

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-(デシルアミノ)フェニルアセトアミド、融点115~116℃

同様にして、次の表2に示す化合物が得られる。









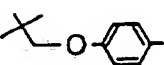
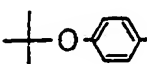
表 2



No.	R <sup>1</sup> -	X	位置	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
100	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	O	4	H	3-OCH <sub>3</sub>	0	H	H
101	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	O	4	H	3-CH <sub>3</sub>	0	H	H
102	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -	-	4	H	H	0	CH <sub>2</sub> -	H
103	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -	-	4	H	H	0	CH <sub>2</sub> -	H
104		O	4	H	H	0	H	H
105		O	4	H	H	0	H	H
106	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -	O	4	H	H	0	H	H
107		O	4	H	H	0	H	H
108		CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	H	H
109		CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	H	H



(表2のつづき)

No.	R <sup>1</sup> -	X	位置	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
110		CO	3	H	H	0	H	H
111	"	CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	H	H
112	"	CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	CH <sub>2</sub> - 	H
113	"	CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	CH <sub>2</sub> - 	H
114	"	CH <sub>2</sub>	3	H	H	0		H
115	"	CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	CH <sub>2</sub> - 	H
116		CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	H	H
117		CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	H	H
118		CH <sub>2</sub>	3	H	H	0	H	H



## 製剤処方例

本発明化合物（I）を含有する錠剤は、次の処方により調製することができる。

化合物（I）	1 0 0 m g
乳糖	7 6 m g
トウモロコシデンプン	1 0 m g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5 m g
メチルセルロース	3 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
ポリビニルピロリドン	4 m g
<hr/>	
計	2 0 0 m g

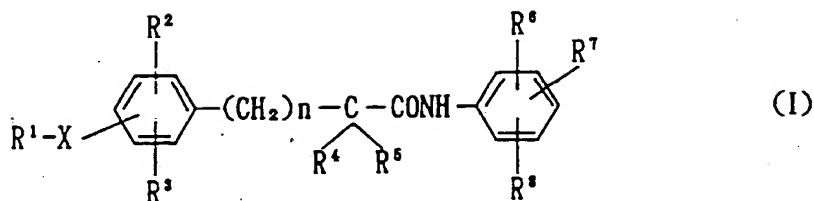
化合物（I）をアトマイザーにより粉碎し、平均粒子径 $10\mu\text{m}$ 以下の微粉とする。化合物（I）、乳糖、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびメチルセルロースを練合機中で十分混合した後、ポリビニルピロリドン糊液を加え、練合する。練合物を200メッシュの篩を通して造粒し、 $50^{\circ}\text{C}$ の熱風乾燥機中で水分3～4%となるまで乾燥し、24メッシュの篩を通した後、ステアリン酸マグネシウムを混合し、ロータリー式打錠機により、直径8mmの平面杵を用いて打錠する。

本発明を上述の明細書およびそれに含まれる実施例により適切かつ十分に説明したが、それらは本発明の精神および範囲を逸脱することなく変更または修飾することができる。



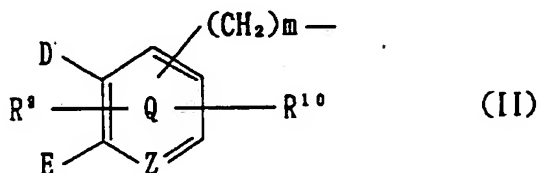
## 請求の範囲

## 1. 一般式



〔式中、Xは硫黄原子、酸素原子、NR<sup>11</sup>（R<sup>11</sup>は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。）、CO、CH<sub>2</sub>または化学結合を示す。

R<sup>1</sup>は炭素数5～18の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数2～18の直鎖または分枝してもよいアルケニル、炭素数2～18の直鎖または分枝してもよいアルキニル、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数3～8のシクロアルキルで置換された炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数3～8のシクロアルキルで置換された炭素数1～4のアルキル、モノまたはジアルキル置換アミノで置換された炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、または式



〔式中、mは0または1～3の整数であり、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数1～4のハロアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルキル、置換基を有してもよいアリールアルコキシ、置換基を有してもよいアリールアルケニルまたは置換基を有してもよいアリールアルケニルオキシを示し、ZはCHまたは窒素原子を示し、DとEは同一または異なって水素または炭素数



1～4のアルキルを示すか、または互いに結合して環Qとともにナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、キノリンまたは5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを形成してもよい基を示す。)

により表される基を示す。

$R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数1～4のハロアルキル、置換基を有してもよいアリアル、置換基を有してもよいアリアルアルキル、置換基を有してもよいアリアルアルコキシ、置換基を有してもよいアリアルアルケニルまたは置換基を有してもよいアリアルアルケニルオキシを示す。

$R^1-X$ と $R^3$ は互いに結合して、ベンゼン環とともに置換基(ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～8のアルキルまたは炭素数1～8のアルコキシ)を有してもよいナフタレンを形成してもよい基を示す。

$R^4$ 、 $R^5$ は同一または異なって水素、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、炭素数3～8のシクロアルキルで置換された炭素数1～4のアルキルまたは置換基を有してもよいアリアルアルキルを示すか、または $R^4$ 、 $R^5$ は互いに結合して隣接する炭素原子と共に炭素数3～7の炭化水素環を形成する基を示す。

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルコキシを示す。

$n$ は0、1または2を示す。]

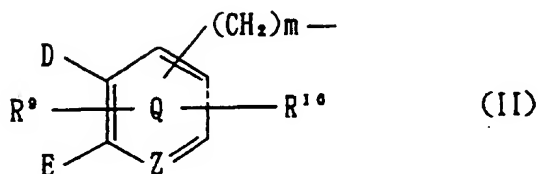
により表されるアリアルアルカン酸アニリド化合物またはその製薬上許容される塩。

2. 一般式(I)において、Xは酸素原子、 $NR^{11}$ ( $R^{11}$ は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。)、CO、 $CH_2$ または化学結合を示す；

$R^1$ は炭素数5～18の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、モノまたはジアル



キル置換アミノで置換された炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、または式



(式中、 $m$ は0または1～3の整数であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、炭素数1～4のハロアルキル、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいアリールアルコキシまたは置換基を有してもよいアリールアルケニルオキシを示し、 $Z$ はCHまたは窒素原子を示し、 $D$ と $E$ は同一または異なって水素または炭素数1～4のアルキルを示すか、または互いに結合して環 $Q$ とともに5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンを形成してもよい基を示す。)

により表される基を示す；

$R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシまたは置換基を有してもよいアリールアルコキシを示す；

$R^1-X$ と $R^3$ は互いに結合して、ベンゼン環とともに置換基（ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～8のアルキルまたは炭素数1～8のアルコキシ）を有してもよいナフタレンを形成してもよい基を示す；

$R^4$ 、 $R^5$ は同一または異なって水素または炭素数1～4のアルキルを示すか、または $R^4$ 、 $R^5$ は互いに結合して隣接する炭素原子と共に炭素数3～7の炭化水素環を形成する基を示す；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ は同一または異なって水素、ハロゲンまたは炭素数1～4のアルキルを示す；

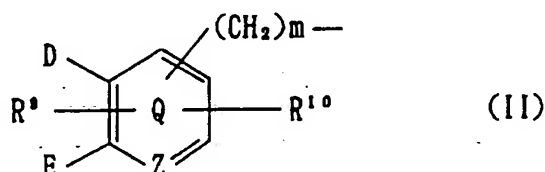
$n$ は0、1または2を示す；

である請求の範囲第1項記載の化合物またはその製薬上許容される塩。



3. 一般式 (I) において、Xは酸素原子、NR<sup>11</sup> (R<sup>11</sup>は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。)、CO、CH<sub>2</sub>または化学結合を示す；

R<sup>1</sup>は炭素数5～18の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～4のアルキルで置換されてもよい炭素数3～8のシクロアルキル、モノまたはジアルキル置換アミノで置換された炭素数5～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、または式



(式中、mは0または1～3の整数であり、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は同一または異なって水素、ハロゲン、水酸基、シアノ、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシ、置換基を有してもよいアリアルアルコキシ、または置換基を有してもよいアリアルアルケニルオキシを示し、ZはCHを示し、DとEは水素を示す。)

により表される基を示す；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は同一または異なって水素、ハロゲンまたは炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシを示す；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は同一または異なって水素または炭素数1～4のアルキルを示すか、またはR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>は互いに結合して隣接する炭素原子と共に炭素数3～7の炭化水素環を形成する基を示す；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は同一または異なって水素、ハロゲンまたは炭素数1～4のアルキルを示す；

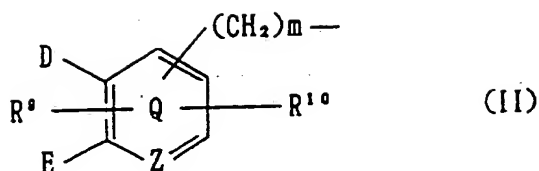
nは0、1または2を示す；

である請求の範囲第1項記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

4. 一般式 (I) において、Xは酸素原子、CO、CH<sub>2</sub>または化学結合を示す；

R<sup>1</sup>は炭素数5～18の直鎖または分枝してもよいアルキル、または式





(式中、 $m$ は0または1～3の整数であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または異なって水素、ハロゲン、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルキル、炭素数1～12の直鎖または分枝してもよいアルコキシまたは置換基を有してもよいアリールアルコキシを示し、 $Z$ はCHを示し、 $D$ と $E$ は水素を示す。)

により表される基を示す；

$R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なって水素またはハロゲンを示す；

$R^4$ 、 $R^5$ は水素を示す；

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ は同一または異なって水素または炭素数1～4のアルキルを示す；

$n$ は0、1または2を示す；

である請求の範囲第1項記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

5. N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-オクチルフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-デシルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-オクチルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-3-(4-フルオロベンジル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-4-オクチルフェニルアセトアミド、



N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-クロロ-4-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-デシルフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-オクチルオキシフェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(2-ベンジルオキシ-5-クロロベンジル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-オクチルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(5-フルオロ-2-ヘキシルオキシベンゾイル)フェニルアセトアミド、

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-3-(4-ヘキシルベンジル)フェニルアセトアミド、および

N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-4-デシルオキシフェニルプロピオンアミド

から選ばれる請求の範囲第1項記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

6. 請求の範囲第1項ないし第5項のいずれかに記載の化合物の治療上有効量と医薬上許容されうる添加剤からなる医薬組成物。

7. 請求の範囲第1項ないし第5項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有することを特徴とする脂質低下薬または抗動脈硬化症薬。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00035

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07C233/11, C07C233/13, C07C233/80, C07C235/38,  
C07C321/28, C07D213/79, C07D215/12, C07D215/20,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07C233/11, C07C233/13, C07C233/80, C07C235/38,  
C07C321/28, C07D213/79, C07D215/12, C07D215/20.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 59-231058 (American Cyanamid Co.), December 25, 1984 (25. 12. 84), & EP, A, 124791 & US, A, 4536346	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 10, 1993 (10. 05. 93)

Date of mailing of the international search report

June 1, 1993 (01. 06. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP93/00035

A(Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D215/36, A61K31/165, A61K31/275, A61K31/47

B(Continuation). FIELD SEARCHED

C07D215/36, A61K31/165, A61K31/275, A61K31/47.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>8</sup> C07C233/11, C07C233/13, C07C233/80, C07C235/38, C07C321/28, C07D213/79,		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>8</sup> C07C233/11, C07C233/13, C07C233/80, C07C235/38, C07C321/28, C07D213/79,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 59-231058 (アメリカン・サイアナミド・カンパニー) 25. 12月. 1984 (25. 12. 84) &EP, A, 124791 &US, A, 4536346	1-7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10. 05. 93	国際調査報告の発送日 01.06.93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐 藤 修 印	4 H 7 1 0 6
電話番号 03-3581-1101 内線		3445



## A. 発明の属する分野の分類

C07D215/12, C07D215/20, C07D215/36,  
A61K31/165, A61K31/275, A61K31/47

## B. 調査を行った分野

C07D215/12, C07D215/20, C07D215/36,  
A61K31/165, A61K31/275, A61K31/47